

Aus der Anaesthesieabteilung an der Chirurgischen
Polyklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Direktor der chirurgischen Poly-
klinik: Prof. Dr. med. F. Holle

EINE KLINISCHE METHODE ZUR PRÜFUNG DER
SCHMERZERLEICHTERUNG VERSCHIEDENER
ANALGETIKA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Kockmann
aus

München

1975

Aus der Anaesthesieabteilung an der Chirurgischen
Polyklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Direktor der chirurgischen Poly-
klinik: Prof. Dr. med. F. Holle

EINE KLINISCHE METHODE ZUR PRÜFUNG DER
SCHMERZERLEICHTERUNG VERSCHIEDENER
ANALGETIKA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Kockmann

aus

München

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke

Mitberichter-

statter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1975

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	5
B. Methode	7
C. Praktische Ausführung	12
1.) Krankenhäuser	12
2.) Medikamente	12
3.) Durchführarbeit der Studie	14
D. Die statistische Auswertung von Schmerzintensität und Schmerzerleichterung	17
1.) Dokumentation	17
2.) Statistische Prüfverfahren	19
3.) Versuchsergebnisse	22
E. Nebenwirkungen	26
F. Diskussion	27
G. Zusammenfassung	29
Literaturverzeichnis	30
Anhang	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung

Im Gegensatz zu den meisten anderen Pharmaka ist eine wissenschaftlich gesicherte Wirkung bei Analgetika besonders schwer nachzuweisen. Während man normalerweise exakt bestimmbare Parameter messen und vergleichen kann, ist die Schmerzerleichterung ein sehr subjektives Geschehen, das äußerst schwer objektivierbar ist.

Der Schmerz, den wir z. B. nach Verletzungen empfinden erklärt sich nicht aus den Impulsen, die vom Schmerzort ausgesendet werden, sondern er ist nach Beecher (4) hauptsächlich eine Bearbeitung des ursprünglichen Reizes durch das Zentralnervensystem und stellt somit eine *reaktive Komponente* dar. Beecher berichtet von etwa fünfzehn Untersuchungsgruppen, die selbst mit hohen Dosen stark wirksamer Narkotika keinerlei abhängige Wirkung auf die Reizschwelle für Schmerz experimentell beim Menschen nachweisen konnten. Der Angriffsort von Analgetika muß also die reaktive Komponente betreffen. Da unsere Kenntnisse über die Vorgänge im Zentralnervensystem mehr als bescheiden sind, können wir nur vermuten, welche psychischen und physischen Vorgänge die Nervenimpulse zur Schmerzempfindung umformen.

Wenn man bedenkt, daß Erregung den Schmerz total blockieren kann, daß Stress die Wirkung von Placebos wesentlich steigert und daß außerdem jedes Individuum seine persönliche psychische Reaktion zeigt, daß der seelische Zustand und auch ein unterschiedliches Vigilanzniveau die Schmerzempfindung beeinflussen, so muß man sich eingestehen, daß die Prüfung von Analgetika unter Laborbedingungen praktisch keinen

Aussagewert besitzt. Eine relevante Prüfung kommt nur dann annähernd zustande, wenn die Analgetika an dem Ort und unter den Bedingungen geprüft werden, wo sie auch tagtäglich gebraucht werden, nämlich im Krankenhaus am schmerzleidenden Patienten.

Eine Studie, welche im Krankenhaus die subjektiven Aussagen der Patienten verwertet, dabei aber zu statistisch gesicherten signifikanten Aussagen kommt, wurde in den USA von Bellville und Forrest (6) beschrieben. Über die theoretische Verfahrensweise dieser Doppelblindstudie wird im folgenden berichtet. Außerdem wurde sie an zwei Krankenhäusern mit vier verschiedenen Medikamenten nachvollzogen, um zu sehen, inwieweit sie Aussagekraft besitzt und welche Schwierigkeiten entstehen, wenn sie unter den von amerikanischen Verhältnissen doch sehr unterschiedlichen deutschen Krankenhäusern durchgeführt wird.

B. Methode

Die Studie stützt sich in der Beurteilung von Analgetika allein auf die Aussage von Patienten mit postoperativen oder chronischen Schmerzen, die intelligent sind und interessiert genug, um freiwillig an einer derartigen Studie mitzuarbeiten.

Da die Angaben der Patienten sehr subjektiv sind und eine sehr große Varianz aufweisen, ist es notwendig eine sehr genaue Form der Befragung zu finden.

Dies wird erstens dadurch erreicht, daß ein Beobachter ganztags nur für die Befragung der Patienten zur Verfügung steht und zweitens, die Patienten nach Verabreichung einer Prüfsubstanz stündlich nach einem genau festgelegten Schema abgefragt werden und auf diese Fragen aus vorher festgelegten Antworten auswählen müssen.

Das Programm läuft im einzelnen folgendermaßen ab:

Am Vortag des eigentlichen Studienbeginns wird der Patient besucht und ihm Sinn und Zweck der Studie erklärt, um ihn für eine Mitarbeit zu gewinnen. Wenn der Patient seine Mitarbeit zusagt, so beginnt die Voranamnese, deren Daten auf einen Analgesiestudien-Vordruck (Abb. 1 und 2) eingetragen werden. Sie umfasst Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, Ursache der Schmerzen, Art der Schmerzen und die Schmerzstelle. Außerdem ist eine Anamnese von eventuell vorhandenen Allergien oder von Nieren- oder Leberschäden äußerst wichtig, da solche Patienten nur mit den unbedingt dringend notwendigen Medikamenten belastet werden sollten und an der Studie nicht teilnehmen dürfen.

Ebenso werden alle Medikamente aufgeschrieben, welche dem Patienten bisher im Krankenhaus verabreicht wurden und die er selbst zu Hause im Zeitraum des letzten Jahres eingenommen hat. Behutsam sollte auch nach dem Verbrauch von Alkohol und Zigaretten gefragt werden.

Die eigentliche Studie beginnt bei Patienten mit chronischen Schmerzen am nächsten Morgen, bei postoperativen Schmerzen am ersten Tag post-OP, da am OP-Tag eine Interferenz mit anderen Narkotika und Sedativa nicht zu vermeiden wäre. Wenn der Patient über mittlere (zwei) oder starke (drei) Schmerzen klagt und ein Schmerzmittel verlangt, so wird diese Schmerzintensität auf dem Analgesiestudien-Vordruck mit einer Zwei oder Drei vermerkt. Dann bekommt er ein Medikament, das nur mit einer Seriennummer gekennzeichnet ist, sich von allen anderen Medikamenten in Form und Farbe nicht unterscheidet und dessen Zusammensetzung weder der Patient noch der Beobachter kennt (Doppelblindstudie).

Nach einer genau festgelegten Zeit nach der Applikation, die abhängig ist vom Wirkungseintritt, von der Wirkungsdauer und von der Verabreichungsart (oral - parenteral) der Analgetika, im Durchschnitt aber 45 Minuten bis eine Stunde beträgt, kommt der Beobachter wieder und stellt seine standardisierten Fragen: Wie ist die Schmerzintensität jetzt im Augenblick, haben Sie keine (null), leichte (eins), mittlere (zwei) oder starke (drei) Schmerzen. Je nach Antwort trägt der Beobachter die entsprechende Zahl in den Analgesiestudien-Vordruck ein. Sollte der Proband ausweichend antworten, so wird die Frage wiederholt und versucht den Patienten eindeutig festzulegen.

Die zweite Frage beschäftigt sich mit der Schmerz-erleichterung, die in fünf Stufen eingeteilt ist: keine (null), leichte (eins), mittlere (zwei), gute (drei), komplette (vier) Schmerzerleichterung. Sollte sich zwischen Schmerzintensität und Schmerz-erleichterung bei der Antwort des Patienten ein gravierender Unterschied ergeben so wird nachgefragt. Entweder der Fehler wird bereinigt, oder aber der Patient wird mangels intellektueller Fähigkeiten von der Studie ausgeschlossen. Auf diese Weise erreicht man eine Aussonderung der größten Fehler.

Um einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen, die ihre Fragestellung allein auf einen 50%-Erfolg eines Medikamentes beschränkt haben, wird der Patient zusätzlich bei den ersten zwei Interviews gefragt, ob die Schmerzen wenigstens um die Hälfte nachgelassen hätten.

Dieses Vorgehen wird, wenn nötig, bis zu sechs Mal wiederholt. Kehrt der Patient vorzeitig zum Ausgangsschmerz zurück, so wird in den Analgesiestudien-Vordruck der Ausgangsschmerz eingetragen, auch für alle weiteren bis zum sechsten Interview, obwohl er nicht mehr erfragt wird, da der Patient schon ein neues Medikament bekommen hat. Sollte der Proband vor dem zweiten Interview zum Ausgangsschmerz zurückkehren, so kann er vor der zweiten Befragung kein neues Medikament bekommen, da das alte eventuell doch noch wirken könnte. Wenn er auf ein neues Analgetikum besteht, so bekommt er ein stationsübliches und wird von der Studie ausgeschlossen.

Jeder Patient sollte möglichst alle in der Studie vorhandenen Analgetika verabreicht bekommen, jedoch erst dann, wenn er wieder zum Ausgangsschmerz zurück-

gekehrt ist, oder nach zwei Interviews, wenn ein Medikament überhaupt keine Wirkung gezeigt hat. Sollte ein Patient vor Verabreichung sämtlicher in der Studie vorhandenen Analgetika keine Schmerzen mehr haben, so wird er je nach statistischem Verfahren als unvollständige Serie ausgeschieden, oder in der Varianzanalyse gesondert behandelt. Eine gleiche Behandlung von vollständigen und unvollständigen Serien ist nach Forrest (6) nicht zulässig, da Patienten von vollständigen Serien etwas andere Schmerzerleichterungen berichten als Patienten mit unvollständigen Serien. Allerdings ist es möglich, daß ein Patient eine Serie wiederholt, wobei er dann als neuer Patient zählt. Wird die zweite Serie nicht vollständig durchlaufen, so zählt der Patient einmal als vollständige und zum zweitenmal als unvollständige Serie. Außerdem muß dafür Sorge getragen werden, daß bei Verabreichung eines neuen Analgetikums die Befragung nicht in die Nachtstunden hineinreicht. Sollte ein Patient schlafen, so muß er für das Interview geweckt werden, da Schlafen nicht unbedingt ein Zeichen für Schmerzfreiheit ist. Eine ausführliche Beschreibung der Analgesiестудien-Vordrucke befindet sich am Schluß der Arbeit.

Für die Beobachtung der Nebenwirkungen ist der Analgesiестудien-Vordruck II (Abb. 2) vorgesehen, der eine große Skala möglicher Nebenwirkungen enthält.

Wenn es sich wie in unserem Fall schon um klinisch durchgetestete Analgetika handelt, beschränkt sich die Exploration der Nebenwirkungen nur auf die Frage wie sich der Patient sonst fühle. Äußert er darauf irgendwelche Beobachtungen an sich selbst, wie zum Beispiel Schläfrigkeit (Spalte 42) so teilt man wieder ein in leicht (eins) mittel (zwei) oder stark (drei), addiert nach den sechs Beobachtungsstunden

die Werte und trägt sie dann nach der Formel Gesamteintrag (siehe Abb. 2 links unten) in die entsprechende Spalte ein. Auf diese Weise bekommt man eine quantitative Aussage über die Nebenwirkungen.

C. Praktische Ausführung

1.) Krankenhäuser

Da die Serienzahl, die an einem Krankenhaus erarbeitet werden kann, für eine signifikante Aussage zu gering ist, wurde die Studie an zwei verschiedenen Krankenhäusern gleichzeitig durchgeführt. Es waren dies die Orthopädische Klinik der Universität München und die berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten Bergmannsheil in Bochum.

Gearbeitet wurde hauptsächlich auf den Stationen für frischoperierte Patienten, doch wurden auch einige Probanden mit chronischen Schmerzen in die Studie mit aufgenommen, da nach Houde (17) zwischen Patienten mit akuten und solchen mit chronischen Schmerzen sich keine Unterschiede in der Beurteilung der Schmerzintensität ergaben.

2.) Medikamente

Zur praktischen Durchführung der Studie wurden vier verschiedene Medikamente oral verabreicht:

- | | | |
|-----------------------|--------|----|
| 1. Pentazocin | 50 mg | 1) |
| 2. Propiramfumarat | 50 mg | 2) |
| 3. Acetylsalicylsäure | 500 mg | 3) |
| 4. Placebo | | |

Eine Festlegung der wirksamen Dosis durch einen Vorversuch entfiel, da alle Analgetika hinreichend bekannt waren. Der Abstand der Interviews wurde auf eine Stunde festgelegt, da die Analgetika oral verabreicht wurden und die dadurch entstehende Gesamtbeobachtungszeit von sechs Stunden den ganzen Zeitraum möglicher Wirkung umfaßte.

Für die Studie am günstigsten wäre gewesen, wenn eine Serie alle vier Medikamente umfasst hätte. Leider war dies nicht möglich, da die postoperativen Patienten viel zu wenig Schmerzen hatten, als daß sie am ersten Tag post-OP vier Tabletten gebraucht hätten. Meistens genügten zwei, manchmal auch eine Tablette. Am zweiten Tag post-OP hatten fast alle Patienten nur mehr leichte Schmerzen und waren für eine Fortführung der Studie nicht mehr geeignet. Eine Serie wurde daher auf zwei Medikamente beschränkt, was zu einer praktikablen Versuchsanordnung führte. Die Anordnung der Medikamente in den Serien wurde durch Randomisierung festgelegt.

-
- 1) Fortral^R (Winthrop Frankfurt)
 - 2) Propiramfumarat ist ein neues Analgetikum
von Bayer Leverkusen
 - 3) Aspirin^R (Bayer Leverkusen)

3.) Durchführbarkeit der Studie

Das größte Problem, das sich stellte, war eine genügend große Anzahl von Patienten. Obwohl die Voraussetzungen an der Orthopädischen Klinik in München äußerst günstig waren, wurde die Dauer der Studie doch ausschließlich von der Patientenzahl begrenzt. Die Orthopädische Klinik hatte eine sehr rege Operationstätigkeit, zehn Frischoperierte am Tag waren keine Seltenheit. Von diesen zehn Patienten hatten am ersten Tag post-OP nur mehr fünf mittlere oder starke Schmerzen, ein bis zwei Patienten wollten trotzdem keine Schmerzmittel, ein bis zwei Patienten wollten an der Studie nicht teilnehmen, andere waren zu alt, waren Ausländer und der deutschen Sprache nicht mächtig oder aber konnten den Sinn der Studie nicht verstehen und fielen mangels Intelligenz aus. Letztlich wäre man sehr froh gewesen, wenn ein Patient pro Tag eine vollständige Serie geliefert hätte. Tatsächlich aber wurden an der Orthopädischen Klinik in fünf Monaten 45 vollständige Serien erarbeitet. 22 Patienten nahmen nur eine Tablette und fielen daher als unvollständige Serie aus. Interessant ist noch zu erwähnen, daß nach Auswertung der Studie die Frauen gegenüber den Männern in der Überzahl waren und zwar im Verhältnis 1,8 : 1,0, obwohl im Krankenhaus das Verhältnis sehr ausgeglichen 1 : 1 war.

Es ist fast überflüssig zu erwähnen, daß der Patient über Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt werden muß. Da man voll und ganz auf die Angaben der Patienten angewiesen ist, sollte man darauf achten den Patienten als Partner zu behandeln und ihm auch alle Informa-

tionen geben, die man selbst besitzt. Da der Beobachter die Zusammensetzung der verabreichten Medikamente selbst nicht kennt, und der Patient sie genauso wenig kennen darf, so muß er wenigstens mitteilen, daß neue aber auch altbewährte Schmerzmitteln in der Studie mitenthalten sind. Allerdings wurde in unserer Studie verschwiegen, daß sich auch ein Placebo unter den Analgetika befindet. Um der Gefahr zu entgehen, daß Patienten aus Loyalität dem Beobachter gegenüber etwaige Mißerfolge nicht zu berichten wagen, wurde wenigstens beiläufig erzählt, daß bei einigen Patienten eine hervorragende Wirkung zu verzeichnen war, bei anderen dafür aber überhaupt keine. Dadurch wurde die ganze Skala möglicher Wirkungen offengelassen.

Patienten, die an der Studie nicht mitarbeiten wollen, meistens aus Mißtrauen gegenüber neuen Medikamenten, sollten auf keinen Fall dazu überredet werden, da sich das Verhältnis zwischen Patient und Beobachter auf keinen Fall auf die Wirksamkeit der Analgetika übertragen darf.

Außerdem sollte man bedenken, daß ein Patient, der nur durch den Redeschwall des Beobachters seine Mitarbeit zusagt, danach doch wieder Zweifel hat und sich diese Zweifel in der Beurteilung der Analgetika wiederfinden. Man hat zwar einen Patienten mehr, doch in der Varianzanalyse zeigt sich dann spätestens, daß solche Patienten die Fehlervarianz wesentlich vergrößern. Selbst auf un schlüssige Patienten sollte man auf jeden Fall verzichten, da man den Patienten als Mitarbeiter braucht, was er einzig und allein gern und freiwillig sein soll. Wie weit der Beobachter von den Patienten abhängt, zeigt sich spätestens dann, wenn er zu einem einzigen Patienten vielleicht zu wenig liebenswürdig war, und dieser Patient es fertigbringt, daß in seinem Zimmer über Wochen

kein anderer Patient mehr mitarbeitet und das, obwohl der ursprüngliche Patient schon längst entlassen ist. Das Umgekehrte ist selbstverständlich genauso möglich, die Patienten freuen sich, daß jemand ihre Schmerzen ernst nimmt, ihnen stündlich ihre Langeweile vertreibt und sie noch dazu als Partner behandelt werden. In solchen Zimmern kommen die Patienten selbständig auf den Beobachter zu, und bieten ihre Mitarbeit an, in der Gewissheit, daß sie nach ihrer Operation sicher keine Schmerzen leiden müssen. Auf diese Weise wird auch die Operationsangst beträchtlich gemildert. Obwohl die Studie in ihrem Aufbau klar und verständlich scheint, gibt es doch einige Patienten, die den Sinn und den Zusammenhang nicht verstehen. Sie vorzeitig zu erkennen und auszuschließen ist trotz mangelnder Zahl von Probanden äußerst wichtig. Es ist sogar für die meisten äußerst schwierig sich die Einteilungsgrade der Schmerzerleichterung zu merken, da es sich doch um fünf Stufen handelt. Hier hat es sich bewährt, eine Tafel mitzubringen, auf der in großen Buchstaben (Presbyope haben im Bett keine Brille auf), die verschiedenen Grade der Schmerzintensität und Schmerzerleichterung aufgemalt sind.

Damit die Studie ohne Schwierigkeiten laufen kann, ist die Aufklärung des Stationspersonals fast die wichtigste Vorbereitung. Die Schwestern werden in ihrer Routine empfindlich gestört, wenn sie plötzlich am ersten Tag post-OP keine Analgetika mehr verabreichen dürfen. Hier Verständnis zu zeigen, wenn es doch trotzdem einmal passiert und die Arbeit von ein oder sogar zwei Tagen zunichte gemacht wurde, ist äußerst wichtig, da eine Arbeit auf den Stationen ohne die Mitarbeit des Personals unmöglich ist.

D. Die statistische Auswertung von Schmerzintensität und Schmerzerleichterung

Von P. Ihm ¹⁾

1.) Dokumentation

Die Angabe von Schmerzintensität und Schmerzerleichterung erfolgt nach folgendem Schlüssel:

Schmerzintensität		Schmerzerleichterung
keine	0	keine
leichte	1	leichte
mittlere	2	mittlere
starke	3	gute
-	4	komplette

Die Schmerzintensität wird vor der Medikation und danach in gleichen Zeitabständen sechsmal bestimmt, insgesamt also siebenmal; die entsprechenden Bestimmungszeiten werden mit 0, 1, 2, ... 6, die bei einem Patienten zu diesen Zeiten festgestellten Schmerzintensitäten mit $x_0, x_1, x_2, \dots x_6$ bezeichnet. Die Schmerzerleichterung wird insgesamt sechsmal, und zwar zu den Zeiten 1, 2, ... 6 bestimmt, die zugehörigen Werte werden mit $z_1, z_2, \dots z_6$ bezeichnet. Aus der S c h m e r z i n t e n s i t ä t berechnet sich die Minderung der S c h m e r z i n t e n s i t ä t $y_1, y_2, \dots y_6$.

1) Professor Dr. Peter Ihm, Direktor des Instituts für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation der Philipps-Universität Marburg/Lahn (unveröffentlichtes Manuskript).

Im Prinzip ist $y_i = x_0 - x_i$, jedoch wird anstelle eines negativen Wertes $y_i = 0$ gesetzt. Sonst ist genau:

$$y_i \begin{cases} = x_0 - x_i, & x_0 - x_i \geq 0, \\ = 0, & x_0 - x_i < 0, \end{cases}$$

für $i = 1, 2, \dots, 6$. y_i gibt sonst eine B e s s e r u n g an, die bei $x_i > x_0$ ja gleich null ist (keine Besserung). Im übrigen sollen in den Versuch sinnvollerweise nur Patienten mit starken Anfangsschmerzen aufgenommen werden, so daß, da $x = 3$ der höchste Wert ist, negative Werte also nicht auftreten sollten. Man darf dabei auch nicht übersehen, daß die Schmerzintensität ein relativer Begriff ist. Bei Prüfungen schwächerer Analgetika bei maximal weniger intensiven Schmerzen wird man die Kategorie "stark" leichteren Schmerzen zuordnen als in Fällen starker Analgetika und beispielsweise Karzinomschmerzen. Im Rahmen einer Vergleichsuntersuchung von Analgetika verschiedener Stärke muß man natürlich darauf achten, daß die Ausgangsintensität durchschnittlich gleich ist, was schon durch einen Doppelblindversuch erreicht wird.

Außer x , y und z werden noch

$$y = y_1 + y_2 + \dots + y_6$$

$$\hat{y} = \text{maximales } y_i$$

$$z = z_1 + z_2 + \dots + z_6$$

$$\hat{z} = \text{maximales } z_i$$

rechnerisch bestimmt und in den Erhebungsbogen eingesetzt.

2. Statistische Prüfverfahren

Die statistische Behandlung von x , y und z muss von einigen Besonderheiten ihrer Wahrscheinlichkeitsverteilung ausgehen. Die bei statistischen Tests übliche Nullhypothese H_0 entspricht im vorliegenden Fall der fehlenden Medikamentenwirkung. Bezeichnet man mit Ex , Ey usw. die Erwartungswerte von x , y , ..., d. h. die "wahren Mittelwerte" verstünde man üblicherweise unter H_0 die Hypothesen:

$$Ex_0 = Ex_1 = Ex_2 = \dots = Ex_6$$

bzw. $Ey_1 = Ey_2 = \dots = Ey_6 = 0$

und $Ez_1 = Ez_2 = \dots = Ez_6 = 0$

Nun ist aber, von Sonderfällen abgesehen, selbst ohne Behandlung zu erwarten, daß ein Patient mit $X_0 = 3$ rein zufällig in der folgenden Beobachtungsperiode Werte von $X_i < 3$ bzw. $Z_i > 0$ haben wird. Tatsächlich ist sonst unter H_0

für $i = 1, 2, \dots, 6$

$$E y_i > 0, \quad E Z_i > 0,$$

wobei s i c h e r n i c h t i m m e r

$$Ex_i = Ex_j, \quad Ez_i = Ez_j \quad \text{für } i = j$$

angenommen werden darf. Testete man H_0 dennoch in üblicher Weise und müßte man diese Hypothese beibehalten, fehlte natürlich der Wirksamkeitsnachweis. Umgekehrt dürfte man bei Verwerfen von H_0 nicht ohne weiteres auf eine Wirksamkeit des Mittels schliessen. Allen Schwierigkeiten entgeht man jedoch, wenn man die Wirkung mehrerer Substanzen untereinander vergleicht. Dies kann mittels u n a b h ä n g i g e r S t i c h p r o b e n, aber auch

durch s u k z e s s i v e A p p l i k a t i o n mehrerer Substanzen beim gleichen Patienten geschehen. Nach unseren Erfahrungen ist die Variabilität zwischen den Patienten so groß, daß man Stichproben größeren Umfangs benötigt, um echte Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen, einschließlich Placebo s i c h e r s i c h e r n zu können. "Sicher sichern" soll im Sinne der statistischen Testtheorie bedeuten, daß die Wahrscheinlichkeit, einen realen Unterschied als signifikant zu erkennen, mindestens 95 oder 99 Prozent beträgt.

Die interindividuelle Variabilität zwischen den Patienten wird ausgeschaltet, wenn man zwei oder mehr Substanzen am gleichen Patienten vergleicht. Der Versuchsplan muß so beschaffen sein, daß der durch die Reihenfolge der Applikation bedingte Effekt ausgeschaltet wird. Werden bei allen Patienten jeweils alle zu prüfenden Substanzen getestet, kann man an die Anordnung als lateinische Quadrat denken, das für $t > 2$ die Berechnung einer besonderen Komponente für die Reihenfolge erlaubt. Die Erfahrung zeigt jedoch, daß es kaum möglich ist, mehr als zwei Substanzen pro Person zu testen, da die Patienten zu oft nicht länger als zweimal zur Verfügung stehen; sogar Abbrüche nach dem ersten Test sind nicht selten. Einer der möglichen Gründe ist im - natürlich erfreulichen - Nachlassen der Schmerzen zu suchen. Ein für die Analgetikaprüfung besonders geeigneter Versuchsplan ist ein B a l a n c e d I n c o m p l e t e B l o c k D e s i g n (ausgeglichene unvollständige Blöcke), bei dem t Substanzen pro Patient jeweils nur mit $k < t$ Substanzen gearbeitet wird, wobei gewöhnlich $k = 2$ ist. Insgesamt gibt es $t(t-1)/2$ Kombinationen von $k = 2$ Substanzen. Da man außerdem pro Paar zwei mögliche Reihenfolgen hat, liegen also $t(t-1)$ verschiedene Paare vor und der Versuch kann nur mit einem Vielfachen c dieser Mindestzahl von Patienten durchgeführt werden.

Jede Substanz wird dann $2c(t-1) = \lambda(t-1)$ mal getestet. Die Zahl $\lambda(t-1)$ wird mit r bezeichnet, die Gesamtzahl $ct(t-1)$ von Patienten mit b . Ein Balanced Incomplete Block Design ist nur möglich, wenn:

1. $bk = rt$
2. $r(k-1) / (t-1) = \lambda$ ganzzahlig ist.

Die Varianzanalyse erfolgt nach folgendem Schema:

Variationsursache	Quadrat-summe	FG	Varianz	F
Zwischen Substanzen	QS	$t-1$	s_S^2	s_S^2 / s_E^2
Zwischen Patienten	QP	$b-1$	s_P^2	s_P^2 / s_E^2
Rest (FG = Freiheitsgrade)	QE	$rt-b-t+1$	s_E^2	

Bei diesem Versuchsplan ist wesentlich, daß die Medikamentenwirkung bezüglich der Patienteneffekte korrigiert werden kann. Tatsächlich sind es ja immer wieder andere Patienten, deren Personenparameter die mittleren Analgetikawirkungen beeinflussen. Der Gang der Rechnung kann hier nicht beschrieben werden, es sei auf die entsprechende Literatur verwiesen (z. B. Davis 12, Scheffé 22 u. a.). Erwähnt sei jedoch die Formel für den Fehler zum Vergleich der Differenzen der korrigierten Mittelwerte:

$$s_d = \sqrt{\frac{2s_E^2 k(t-1)}{tr(k-1)}}$$

3.) Versuchsergebnisse

In Abb. 3 und 4 sind für die vier getesteten Analgetika Pentazocin 50 mg (1), Propiramfumarat 50 mg (2), Acetylsalicylsäure 500 mg (3) und Placebo (4) Minderung der Schmerzintensität (y) und Schmerzerleichterung (z) dargestellt. Es wurden hierbei nur die Erstapplikationen berücksichtigt. Nach dem Kurvenverlauf ist die Minderung der Schmerzintensität bei Pentazocin am besten, Propiramfumarat hat zwar den gleichen Anfangseffekt, fällt dann aber gegenüber ersterem ab, Acetylsalicylsäure liegt deutlich unter Pentazocin, am Anfang auch unter Propiramfumarat, Placebo ist deutlich schlechter. Auch bei der Schmerzerleichterung ist Pentazocin am besten, Propiramfumarat liegt fast parallel darunter, Acetylsalicylsäure hat einen mit Propiramfumarat fast identischen Verlauf, Placebo ist deutlich schlechter.

Tabelle 1: Analyse der Summe der Minderungen der Schmerzintensität (Y)

Variations- ursache	Quadrat- summen	FG	s ²	F	P
Zwischen Substanzen	82.563	3	27.52	5.58	< 0.005
Zwischen Patienten	783.22	71	11.03	2.24	0.001
Rest	340.44	69	4.934		

Tabelle 2: Analyse der Summe der Schmerzerleichterungen (Z)

Variations- ursache	Quadrat- summen	FG	s ²	F	P
Zwischen Substanzen	474.77	3	158.26	6.96	0.0004
Zwischen Patienten	2655.2	71	37.397	1.65	0.02
Rest	1568.2	69	22.728		

Tabelle 3: Analyse der maximalen Minderung der Schmerzintensität ($\hat{y}$)

Variations- ursache	Quadrat- summen	FG	s^2	F	P
Zwischen Substanzen	5.4792	3	1.828	5.25	0.003
Zwischen Patienten	61.160	71	0.8614	2.47	0.0001
Rest	24.021	69	0.3481		

Tabelle 4: Analyse der maximalen Schmerzerleichterung ($\hat{z}$)

Variations- ursache	Quadrat- summen	FG	s^2	F	P
Zwischen Substanzen	20.188	3	6.729	7.45	<0.001
Zwischen Patienten	121.66	71	1.714	1.90	0.005
Rest	62.313	69	0.9031		

Tabelle 5: Korrigierte Mittelwerte

	$\bar{y}$	$\bar{z}$	$\hat{y}$	$\hat{z}$
Pentazocin 50 mg	3.715	9.306	1.160	2.528
BAY 4503 50 mg	3.278	7.701	0.931	2.174
ASS 500 mg	2.049	4.826	0.681	1.653
Placebo	1.403	3.722	0.535	1.340

Fehler einer Differenz: 0.641 1.376 0.170 0.274

Kritischer Wert für t für P = 0.05: 1.667,
für P = 0.01: 2.381

(einseitige Fragestellung)

Zum individuellen Vergleich der $t = 4$ Analgetika wurden die insgesamt $t(t-1) = 12$ Kombinationen $c = 6$ mal vollständig wiederholt, so daß jede Substanz $r = 36$ mal getestet wurde. Die Zahl der zu dieser Analyse herangezogenen Patienten ist $b = 72$, die der Tests $n = tr = 144$. Die Berechnungen wurden sowohl mit Y und Z (Summen der Minderungen der Schmerzintensität bzw. der Schmerzerleichterung) als auch mit $\hat{y}$ und $\hat{z}$ (maximale Minderung der Schmerzintensität und maximale Schmerzerleichterung) durchgeführt. Die Varianzanalysen sind in den Tabellen 1 bis 4 dargestellt. Wie man sieht, sind bei allen vier Variablen die Unterschiede zwischen den vier Analgetika hoch signifikant. Die korrigierten Mittelwerte von Y , Z , $\hat{y}$ und $\hat{z}$ finden sich in Tabelle 5, zusammen mit den Fehlern der jeweiligen Mittelwertsdifferenzen.

Pentazocin liegt bei allen vier Kriterien an erster Stelle, es folgen Propiramfumarat, Acetylsalicylsäure und Placebo. Ein Vergleich der Mittelwertsdifferenzen ergibt folgendes Bild: In keinem Fall ist Propiramfumarat von Pentazocin signifikant verschieden. Pentazocin unterscheidet sich signifikant von Acetylsalicylsäure und von Placebo. Dies gilt auch für den Unterschied zwischen Propiramfumarat und Acetylsalicylsäure, da in allen Fällen mit Ausnahme von $\hat{y}$ der t -Test bei einseitiger Fragestellung, die hier aufgrund der Natur der Analgetika angemessen ist, sich signifikante Unterschiede ergeben. In allen Fällen sind die Differenzen zu Placebo signifikant. Bei Acetylsalicylsäure gibt es dagegen keinen signifikanten Unterschied zu Placebo. Dieses negative Ergebnis muß man jedoch auf die zu kleinen Patientenzahlen zurückführen, da die Wirkung von Acetylsalicylsäure aus vielen anderen Untersuchungen ausreichend bekannt ist.

Sonst ergibt sich deutlich folgendes Bild: Propiramfumarat differiert in der gewählten Dosierung von 50 mg nicht von 50 mg Pentazocin, wohl aber von Acetylsalicylsäure (Ausnahme $\hat{y}$) und Placebo.

E. Nebenwirkungen

Eine varianzanalytische Betrachtung der Nebenwirkungen kommt wegen der viel zu geringen Patientenanzahl nicht in Betracht. Nach Bellville (7) ist eine signifikante Aussage nur dann möglich, wenn mehr als tausend Patienten zur Verfügung stehen, und wenn diese Ergebnisse danach noch an gesunden Personen überprüft werden.

Somit dienen die Abb. 5 und 6 über die Nebenwirkungen mehr zur Vervollständigung der Studie als zur weiteren Beschreibung der verwendeten Analgetika.

Rein rechnerisch lassen sich die vier Medikamente in zwei Gruppen einteilen, nämlich Placebo und Acetylsalicylsäure, die minimale Nebenwirkungen zeigen, und Pentazocin und Propiramfumarat, deren Nebenwirkungen im Verhältnis zur ersten Gruppe deutlich ins Auge fallen. Allein die Tatsache, daß nicht Placebo die geringsten Nebenwirkungen hat sondern Acetylsalicylsäure, zeigt, wie sehr psychogene Einflüsse mit im Spiel sind.

F. Diskussion

Die Varianzanalyse zeigt, daß eine exakte Befragung von schmerzleidenden Patienten nach einem genau festgelegten Zeitplan eine wirklichkeitsnahe Methode ist, die eindeutige Ergebnisse liefert. Allerdings war ein signifikanter Unterschied zwischen Pentazocin und Propiramfumarat einerseits und Acetylsalicylsäure und Placebo andererseits nicht feststellbar, was im zweiten Fall mit der zu geringen Probandenzahl erklärt werden kann. Um ein noch besseres Ergebnis zu erhalten, müsste man versuchen die Fehlervarianz so gering wie möglich zu halten. Einige Autoren (5) haben deshalb darüber diskutiert, die Probanden nachträglich zu streichen, die auf Placebos positiv reagieren. Dies ist jedoch nicht möglich, da sonst die sowieso schon viel zu geringe Patientenzahl noch kleiner wird und die Methode dadurch wesentlich an Klarheit und Übersichtlichkeit verliert. Außerdem würde man auch auf Patienten verzichten, die trotz schwacher positiver Ergebnisse bei Placebos doch gut zwischen wirksamen und unwirksamen Substanzen unterscheiden können. Somit bleibt nur die Möglichkeit, die Zahl der Probanden zu vergrößern, was wiederum auf große praktische Schwierigkeiten stößt. Daß man jedoch auch mit geringen Patientenzahlen gute Ergebnisse bekommt, zeigt eine Varianzanalyse, die allein von den Patienten der Orthopädischen Klinik in München erstellt wurde, und wo jedes Medikament mit jedem varianzanalytisch verglichen wurde. Dabei zeigte sich, daß bei jedem Vergleich, bei dem Pentazocin mit enthalten war, die Irrtumswahrscheinlichkeit sehr groß war, während sich das Signifikanzniveau bei den Vergleichen der restlichen Medikamente zwischen $0,09 > p > 0,01$ bewegte, und das bei $6 < N < 10$. Betrachtet man dazu die Tabelle der Nebenwirkungen so bleibt die Vermutung, daß Analgetika, welche das Vigilanz-

niveau stark beeinträchtigen von den Patienten sehr unterschiedlich bewertet werden und dadurch die Fehlervarianz entscheidend vergrößern. Inwieweit die Fehlervarianz eventuell noch durch Nikotin oder Alkohol beeinträchtigt sein könnte, wäre durch eine multivariante Regressionsanalyse zu ermitteln, die jedoch weiterführenden Arbeiten vorbehalten bleiben möge.

G. Zusammenfassung

Da die Prüfung von Analgetika unter Laborbedingungen praktisch nichts über ihre tatsächliche Wirkung im Krankenhaus aussagt, wurde eine Studie erarbeitet, die sich allein auf die Aussagen von schmerzleidenden Patienten stützt, und trotz der sehr individuellen Antworten dennoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten aufzeigt.

Pentazocin, Propiramfumarat, Acetylsalicylsäure und Placebo waren die Versuchssubstanzen, von denen sich jedoch teils wegen der zu geringen Patientenzahl nur Pentazocin und Propiramfumarat von Acetylsalicylsäure und Placebo signifikant unterschieden.

Die Schwierigkeiten der Studie beschränken sich allein auf eine zu geringe Anzahl von Patienten, das Verfahren selbst hingegen ist klar, einfach und zeigt Unterschiede zwischen Analgetika deutlich auf.

Literaturverzeichnis

- (1) Beaver W.T., Wallenstein S.L., Houde R.W., Rogers A.
A comparison of the analgesic effects
of pentazocine and morphine in patients
with cancer.
Clinical pharmacology and therapeutics
Vol. 7, No. 6 St. Louis 1966
- (2) Beaver W.T., Wallenstein S.L., Houde R.W., Rogers A.
A clinical comparison of the analgesic effects
of methadone and morphine administered intra-
muscularly, and of orally and parenterally
administered methadone.
Clinical pharmacology and therapeutics
Vol. 8, No. 3 St. Louis 1967
- (3) Beaver W.T., Wallenstein S.L., Houde R.W., Rogers A.
A clinical comparison of the effects of oral
and intramuscular administration of analgesics:
pentazocine and phenazocine.
Clinical pharmacology and therapeutics
Vol. 9, No. 5 St. Louis 1968
- (4) Beecher H.K.
The measurement of subjective responses
Oxford University Press London, New York 1959
- (5) Beecher H.K., Keats A.S., Mosteller F., Lasagna L.
The effectiveness of oral analgesics and
the problem of placebo "reactors" and
"non-reactors"
J. Pharmacol. 109:393-400 1953

- (6) Bellville J.W.,Forrest W.H.Jr.,Brown B.W.
Clinical and statistical methodology for
cooperative clinical assays of analgesics.
Clinical pharmacology and therapeutics
Vol. 9 No. 3 St. Louis 1968
- (7) Bellville J.W.,Forrest W.H.Jr.,Elashoff J.,Laska E.
Evaluating side effects of analgesics in a
cooperative clinical study.
Clinical pharmacology and therapeutics
Vol. 9 No. 3 St. Louis 1968
- (8) Bracharz H.,Laas H.
Doppelblindstudie mit Flufenaminsäure,
Mefenaminsäure und Phenylbutazon bei Arthrosen.
Therapiewoche 20, No. 35 1970
- (9) Capretti G.,Frigerio F.
Studio clinico controllato dell'attività
analgesica di un nuovo farmaco nel dolore
da neoplasie.
Clin. Ter. 52 No. 4 1970
- (10) Corgill D.A.,Wayne Ligon C.,DeFelice E.A.
Double-blind comparison of namoxyrate, codeine,
aspirin and placebo.
Current therapeutic research
Vol. 7 No. 5 1965
- (11) Davie I.,Masson A.H.B.
An assessment of the analgesic efficacy
of oral pentazocine.
Brit. J.Anaesth. 42 No. 2 1970

- (12) Davies R.G.

Computer programming in quantitative biology.
London, New York 1971

- (13) Forrest W.H.Jr.

Report of the veterens administration
cooperative analgesic study.
Stanford University School of Medicine
Stanford, California 1971

- (14) Forrest W.H., et al.

A uniform method for collecting and
processing analgesic data.
Psychopharmacol. Serv. Cent.Bull 2 1963

- (15) Härle F.,Niederdelmann H.

Klinische Prüfung eines neuen Analgetikums
bei Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich
Medizinische Welt 21/34 1970

- (16) Houde R.W.,Wallenstein S.L.,Rogers A.

Clinical pharmacology of analgesics.
Clinical pharmacology and therapeutics
Vol. 1 No. 2 St. Louis 1960

- (17) Houde R.W.,Wallenstein S.L.,Rogers A.

Analgesic studies program of the Sloan-
Kettering Institut for cancer research.
Division of medical research Sloan-
Kettering Institut New York

- (18) Janzen R.,Keidel W.D., Herz A. Steichele C.

Schmerz: Grundlagen, Pharmakologie, Therapie.
Stuttgart 1972

- (19) Kantor T.G., Sunshine A., Laska E., et al.
Oral analgesic studies: pentazocine hydrochloride, codeine, aspirin, and placebo and their influence on response to placebo.
Clinical pharmacology and therapeutics.
Vol. 7 No. 4 St. Louis 1966
- (20) Laroche C., Remy J.-M.
Contribution à l'étude clinique d'un nouvel analgésique: la Pentazocine.
Thérapie 25 No. 1 1970
- (21) McDonald C., Ehrenreich K.A.
A double-blind comparison of two analgesics with placebo control.
Canad. Med. Ass. J. Nov. 19, 1966, Vol. 95
- (22) Scheffé H.
The analysis of variance.
New York, London, Sidney 1959
- (23) Selg H.
Einführung in die experimentelle Psychologie
Stuttgart 1969
- (24) Hausmann M.
Psychologie des Schmerzes und des Schmerzmittelmißbrauchs
Bern, Stuttgart 1968
- (25) Bay 4503 Propiramfumarat
Arzneimittelforschung
24/4 a Aulendorf April 1974

Anhang

Abb. 1 und Abb. 2:

Abb. 1 zeigt den Analgesiestudien-Vordruck I, der hauptsächlich für die Befragung und Beurteilung von Schmerzintensität und Schmerzerleichterung dient.

Abb. 2 zeigt den Analgesiestudien-Vordruck II, in dem die Nebenwirkungen aufgezeichnet sind.

Beide Vordrucke haben zusätzlich zwei Durchschläge. Das Original bleibt beim Beobachter bzw. beim Hauptuntersucher. Der erste Durchschlag dient zur Erstellung der Lochkarten mit Hilfe derer das EDV-Programm abgewickelt wird. Der zweite Durchschlag ist für den Hersteller der Analgetika bestimmt und ist gleich dem Original.

Erläuterung der einzelnen Spalten:

Abb. 1:

Spalte 1: Spezielle Anweisung zum Aussortieren von zum Beispiel unbrauchbaren Karten.

Spalte 2 - 7: Nummer unter der der Patient im Krankenhaus geführt wird.

Spalte 8, 9: Kennzeichen der Klinik, wenn an verschiedenen Kliniken gearbeitet wird.

Spalte 10: Gesamtzahl der Untersuchungsdosen pro Tag.

Spalte 22: Zeit die seit Verabreichung des letzten Analgetikums vergangen ist.

Spalte 23: Gesamtzahl der Serien.

Spalte 24: Gesamtzahl der vollständigen Serien.

Spalte 25: Das wievielte Medikament einer Serie.

Spalte 26 - 33: Werden vom Computer verschlüsselt.

Spalte 34: Nummer des Medikaments innerhalb der Serie,
wird vom Computer verschlüsselt.

Spalte 35: 1 = oral (p.o.)

2 = subcutan (s.c.)

3 = intramuskulär (i.m.)

4 = intravenös (i.v.)

5 = i. m. und p.o.

Spalte 36: Beobachtungsabstand

1 = 1 Stunde; 2 = 45 Minuten; 3 = 30 Minuten.

Spalte 37 - 40: Zeitpunkt zu dem das Medikament verabreicht
wird.

Spalte 41 - 48: Siehe Text.

Spalte 49, 50: Für internen Gebrauch verfügbar.

Spalte 51: Beobachter-Nr.

Spalte 54: Nebenwirkungen

nein = 0 ; ja = 1.

Spalte 55: Für internen Gebrauch.

Spalte 56 - 61: Schmerzintensität zu Beginn der Studie
minus Schmerzintensität der jeweiligen Beobach-
tungsperiode

Spalte 56: $x_0 - x_1$

Spalte 57: $x_0 - x_2$ usw.

Spalte 62, 63: Summe der Spalten 56 - 61.

Spalte 64: Höchstes Einzelergebnis der Spalten 56 - 61.

Spalte 65 - 70: Siehe Text.

Spalte 71, 72: Summe der Schmerzerleichterungen.

Spalte 73: Höchstes Einzelergebnis der Spalten 65 - 70.

Spalte 76: Zeit bis zur nächsten Analgesie in Stunden.

Spalte 78 - 80: Reihenummer mit deren Hilfe zum Schluß der Studie die Zusammensetzung der Prüfsubstanz identifiziert wird.

Abb. 2:

Spalte 1 - 18: Wie Abb. 1 wird vom Computer auf Identität geprüft.

Spalte 22: Zeitspanne zwischen den Visiten
1 = 1 Stunde; 2 = 45 Minuten; 3 = 30 Minuten.

Spalte 24: Alle Medikamente, die der Patient während seines Krankenhausaufenthaltes bekommt. Zusätzlich zur Eintragung in die Spalte werden alle Medikamente noch namentlich aufgeschrieben.

Spalte 28 - 33: Medikamente, die im Zeitraum des letzten Jahres eingenommen wurden. Auch hier sollten die Medikamente am freien Rand des Vordruckes namentlich aufgeführt werden, soweit der Patient sich noch erinnert.

Spalte 41 - 76: Spalten der Nebenwirkungen.

Der Patient erklärt zum Beispiel er sei schläfrig. Daraufhin wird die Zahl 42 im Aufrechenkasten unter der Kolonnennummer eingetragen. Nach Festlegung der Stärke der Schläfrigkeit, leicht (1), mittel (2), stark (3) wird die entsprechende Zahl in Spalte 1 eingetragen. Beim zweiten Interview wird die Frage nach der Schläfrigkeit nochmals gestellt und ebenso verfahren bis zum sechsten Interview. Nach Abschluß der Beobachtung werden alle Zahlen von Spalte 1 bis 6 addiert. Je nach entsprechender Gesamtsumme wird im darunterliegenden Kasten die endgültige Zahl festgestellt und in Spalte 42 (schläfrig) eingetragen.

Vordruck I - Teil 1

[illegible]

Abb.1:Analgesiestudien -Vordruck

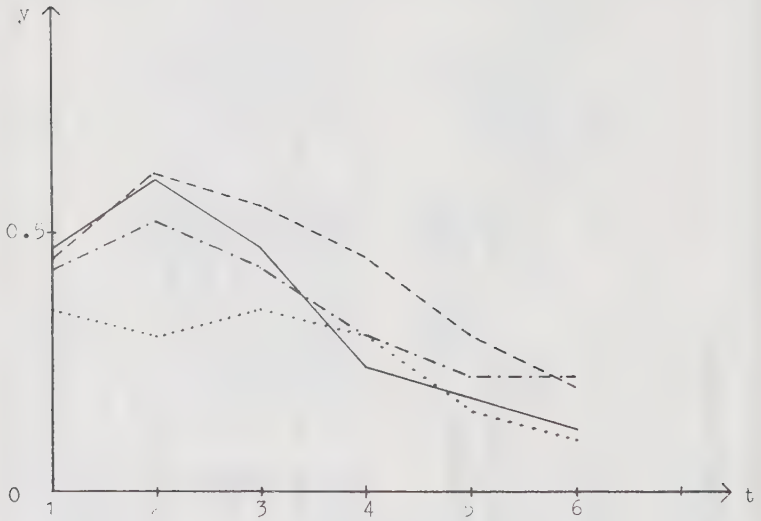


Abb.3: Minderung der Schmerzintensität

-----	Pentazocin	50 mg	n=20
————	Propiramfumarat	50 mg	n=17
- · - · -	Acetylsalicylsäure	500 mg	n=23
.....	Placebo		n=20

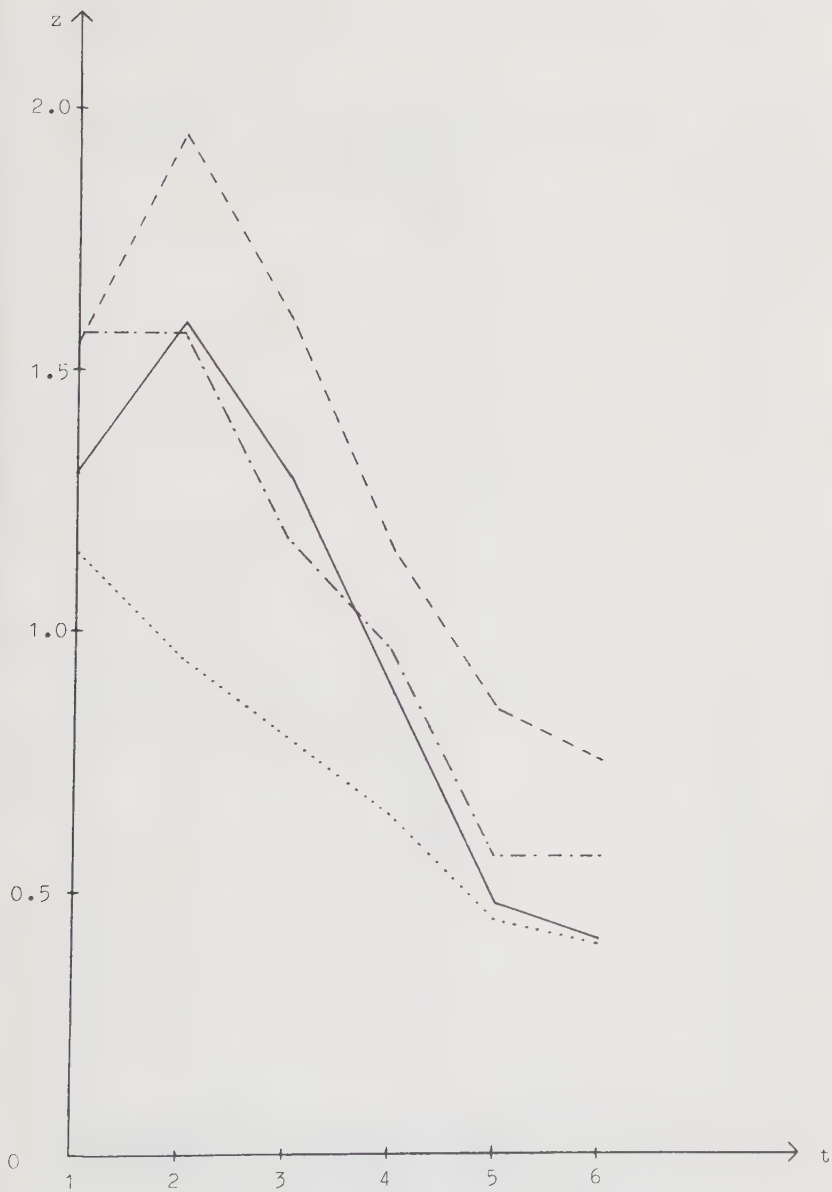
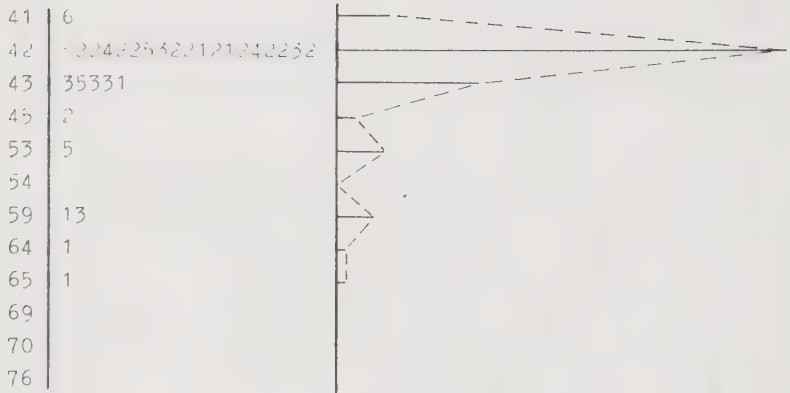


Abb.4: Schmerzerleichterung

Pentazocin n = 96



Propiramfumarat n = 59

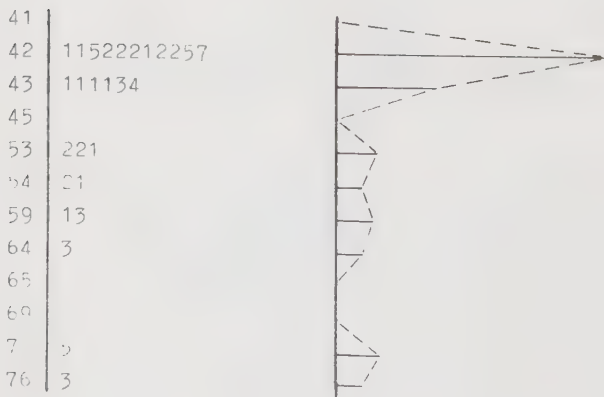
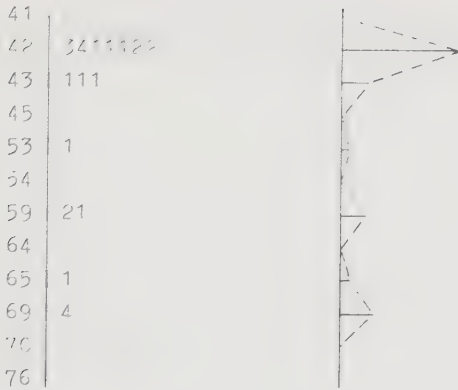


Abb.5: Nebenwirkungen. Die Zahlen der linken Spalte sind identisch mit den Spaltennummern von Vordruck II und erklären die Art der Nebenwirkung.

Acetylsalicylsäure n = 59



Placebo n = 59

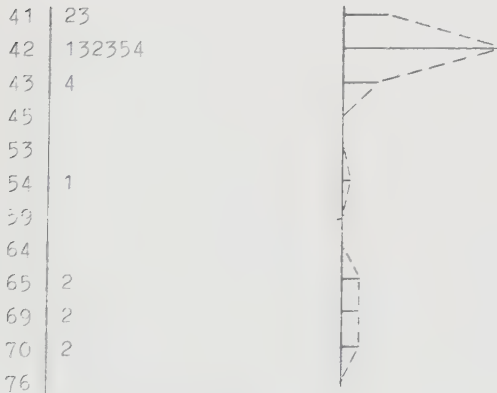


Abb.6:Nebenwirkungen.Jede Ziffer nach einer Spaltennummer stellt einen Patienten dar.Die Größe der Ziffer (1-6) erklärt die Stärke der Nebenwirkung.

Rechts der Ziffern die graphische Darstellung
der Nebenwirkung in prozentual richtiger Größe.

- 41: Kopfschmerzen
- 42: schläfrig
- 43: Schwindel
- 45: Sehstörung
- 53: Übelkeit
- 54: Erbrechen
- 59: Schwitzen
- 64: benommen
- 65: Unruhe
- 69: Depression
- 70: psych. Störungen
- 76: andere Beeinträchtigungen

Zum Schluß Dank an alle, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben: Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke und Herrn Dipl.-Psych. R. Hullmann, für die Überlassung des Themas, Herrn Prof. Dr. P. Ihm, für die statistische Auswertung, und nicht zuletzt Frau L. Nagel, für ihre praktische Hilfe.

L e b e n s l a u f

Werner Kockmann, geboren am 23.1.1948 in München

Vater: Alois Kockmann, städtischer Beamter

Mutter: Barbara Kockmann, geborene Wieser

1954 - 59: Volksschule

1959 - 68: Erasmus-Grasser-Gymnasium

Winter-Sem. 1968/69: Zulassung zum Studium der Medizin
an der Universität München

Winter-Sem. 1972/73: Zulassung zum Studium der Psychologie
an der Universität München

Sommer-Sem. 1975:
Ärztliche Prüfung

